

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 501/12, 501/24 // A61K 31/545	A1	(11) 国際公開番号 WO99/10352 (43) 国際公開日 1999年3月4日(04.03.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03664 (22) 国際出願日 1998年8月19日(19.08.98) (30) 優先権データ 特願平9/228147 1997年8月25日(25.08.97) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚化学株式会社 (OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 亀山 豊(KAMEYAMA, Yutaka)[JP/JP] 〒771-0134 徳島県徳島市川内町平石住吉306-14 Tokushima, (JP) 城井敬史(SHIROI, Takashi)[JP/JP] 〒771-0204 徳島県板野郡北島町鯛浜字西ノ須51-41 Tokushima, (JP)		(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, IL, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: CEPHALOSPORIN CRYSTALS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54) 発明の名称 セファロスポリン結晶及びその製造法 (57) Abstract Cephalosporin crystals highly stable during storage under economical conditions for a long time, which are obtained by crystallizing oily cephalosporin in an alcohol-containing solvent.		

(19) 日本国特許庁 (J P)

再 公 表 特 許 (A 1)

(11) 国際公開番号

W O 9 9 / 1 0 3 5 2

発行日 平成12年2月15日(2000.2.15)

(43) 国際公開日 平成11年3月4日(1999.3.4)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

C 0 7 D 501/12

501/24

// A 6 1 K 31/545

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 25 頁)

出願番号 特願平11-514155

(21) 国際出願番号 P C T / J P 9 8 / 0 3 6 6 4

(22) 国際出願日 平成10年8月19日(1998.8.19)

(31) 優先権主張番号 特願平9-228147

(32) 優先日 平成9年8月25日(1997.8.25)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(81) 指定国 E P (A T , B E , C H , C Y ,
D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I
T , L U , M C , N L , P T , S E) , A U , C A , C
N , I L , J P , K R , U S

(71) 出願人 大塚化学株式会社

大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号

(72) 発明者 亀山 豊

徳島県徳島市川内町平石住吉306-14

(72) 発明者 城井 敬史

徳島県板野郡北島町鯛浜字西ノ須51-41

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外8名)

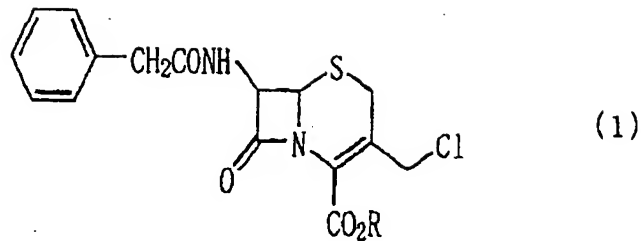
(54) 【発明の名称】 セファロスポリン結晶及びその製造法

(57) 【要約】

本発明は、長期間、経済的な保存条件下で高度に安定化されたセファロスポリン結晶を提供することを目的とする。本発明のセファロスポリン結晶は、セファロスポリンの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させることにより得られる。

【特許請求の範囲】

1 一般式



〔式中、Rはp-メトキシベンジル基又はジフェニルメチル基を示す。〕

で表されるセファロsporin結晶。

2 Rがp-メトキシベンジル基である請求の範囲第1項に記載のセファロsporin結晶。

3 モノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線を得られる以下のX線粉末回折パターン：

d	I / I ₀
12.94 ~ 12.96	0.55 ~ 0.67
11.67 ~ 11.69	0.46 ~ 0.56
9.90 ~ 9.92	0.09 ~ 0.11
6.46 ~ 6.48	0.57 ~ 0.69
6.32 ~ 6.34	0.22 ~ 0.26
5.80 ~ 5.82	0.56 ~ 0.68
4.95 ~ 4.97	0.42 ~ 0.52
4.72 ~ 4.74	0.63 ~ 0.77
4.65 ~ 4.67	0.65 ~ 0.79
4.50 ~ 4.52	0.60 ~ 0.74
4.43 ~ 4.45	0.28 ~ 0.34
4.28 ~ 4.30	0.50 ~ 0.62
4.16 ~ 4.18	1.00
4.04 ~ 4.06	0.23 ~ 0.28
3.97 ~ 3.99	0.15 ~ 0.19

3. 85~3. 87	0. 67~0. 81
3. 77~3. 79	0. 42~0. 52
3. 69~3. 71	0. 13~0. 15
3. 55~3. 57	0. 06~0. 08
3. 53~3. 54	0. 05~0. 07
3. 44~3. 46	0. 49~0. 59
3. 36~3. 38	0. 18~0. 22
3. 28~3. 30	0. 13~0. 15
3. 21~3. 23	0. 18~0. 22
3. 19~3. 21	0. 14~0. 17
3. 15~3. 17	0. 18~0. 22
3. 08~3. 10	0. 16~0. 20
2. 89~2. 91	0. 20~0. 24
2. 84~2. 86	0. 09~0. 11

2. 67~2. 69	0. 13~0. 15
2. 59~2. 61	0. 14~0. 18
2. 57~2. 59	0. 10~0. 12
2. 49~2. 51	0. 09~0. 11
2. 48~2. 50	0. 12~0. 14

(dは格子面間隔、 I/I_0 は相対強度を示す。)

を有する請求の範囲第2項に記載のセファロスポリン結晶。

4 Rがジフェニルメチル基である請求の範囲第1項に記載のセファロスポリン結晶。

5 モノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda=1.5418$ オングストロームの銅放射線で得られる以下のX線粉末回折パターン：

d	I/I_0
14. 86~14. 88	1. 00
13. 45~13. 47	0. 49~0. 59

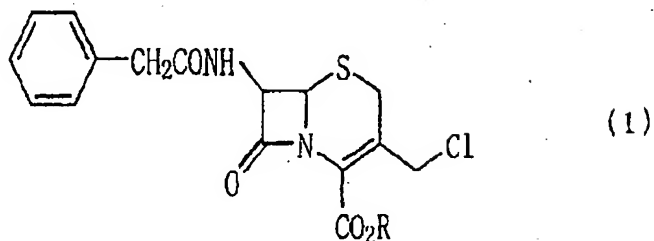
8. 67~8. 69	0. 09~0. 11
8. 44~8. 46	0. 09~0. 11
8. 01~8. 03	10~0. 12
7. 75~7. 77	0. 28~0. 34
7. 07~7. 09	0. 32~0. 39
6. 75~6. 77	0. 23~0. 28
5. 88~5. 90	0. 11~0. 13
5. 59~5. 61	0. 84~0. 99
5. 44~5. 46	0. 30~0. 36
5. 30~5. 32	0. 48~0. 58
5. 03~5. 05	0. 59~0. 72
4. 96~4. 98	0. 18~0. 22
4. 86~4. 88	0. 50~0. 62
4. 74~4. 76	0. 62~0. 76
4. 63~4. 65	0. 32~0. 39
4. 58~4. 60	0. 40~0. 48
4. 47~4. 49	0. 39~0. 47
4. 42~4. 44	0. 54~0. 66
4. 34~4. 36	0. 27~0. 33
4. 20~4. 22	0. 70~0. 86
4. 15~4. 17	0. 35~0. 43
4. 09~4. 11	0. 48~0. 58
3. 93~3. 95	0. 86~0. 99
3. 74~3. 76	0. 34~0. 42
3. 69~3. 71	0. 54~0. 66
3. 65~3. 67	0. 20~0. 24
3. 62~3. 64	0. 14~0. 18
3. 73~3. 75	0. 20~0. 24

3. 52~3. 54	0. 35~0. 43
3. 45~3. 47	0. 44~0. 54
3. 38~3. 40	0. 23~0. 28
3. 31~3. 33	0. 19~0. 23
3. 24~3. 26	0. 14~0. 17
3. 22~3. 24	0. 27~0. 33
3. 20~3. 22	0. 36~0. 44
3. 11~3. 13	0. 14~0. 17
3. 05~3. 07	0. 22~0. 26
2. 92~2. 94	0. 10~0. 12
2. 89~2. 91	0. 12~0. 14
2. 79~2. 81	0. 22~0. 26
2. 68~2. 70	0. 19~0. 23

(dは格子面間隔、I/I₀は相対強度を示す。)

を有する請求の範囲第4項に記載のセファロsporin結晶。

6 一般式

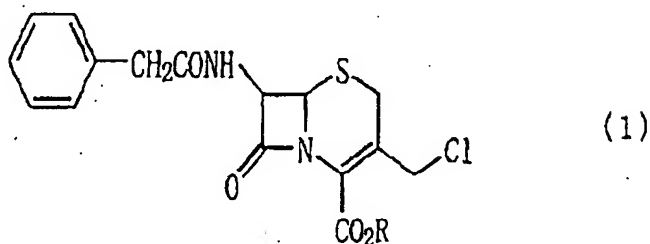


[式中、Rはp-メトキシベンジル基又はジフェニルメチル基を示す。]

チル基を示す。]

で表されるセファロsporinの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させるこ

とにより、一般式



〔式中、Rは前記に同じ。〕

で表されるセファロスポリン結晶を得ることを特徴とするセファロスポリン結晶の製造法。

7 アルコールが脂肪族飽和低級アルコールである請求の範囲第6項に記載のセファロスポリン結晶の製造法。

8 脂肪族飽和低級アルコールがメタノール、エタノール及びイソプロパノールからなる群より選ばれた少なくとも1種である請求の範囲第7項に記載のセファロスポリン結晶の製造法。

9 セファロスポリンの油状物を溶剤に溶解した溶液を、冷却されたアルコール中へ添加して、セファロスポリンの結晶を析出させる請求の範囲第6項に記載のセファロスポリン結晶の製造法。

10 冷却されたアルコールの温度が、 $-20 \sim 15^{\circ}\text{C}$ である請求の範囲第9項に記載のセファロスポリン結晶

の製造法。

11 冷却されたアルコールの温度が、 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ である請求の範囲第9項に記載のセファロスポリン結晶の製造法。

12 セファロスポリンの油状物を溶解した溶剤とアルコールとの割合が、前者：後者＝ $100 : 100 \sim 10000$ （重量比）である請求の範囲第9項に記載のセファロスポリン結晶の製造法。

13 セファロスポリンの油状物を溶解した溶剤とアルコールとの割合が、前者：後者＝ $100 : 200 \sim 3000$ （重量比）である請求の範囲第9項に記載のセファロスポリン結晶の製造法。

14 セファロスポリンの油状物を溶解した溶剤とアルコールとの割合が、前者：後者＝ $100 : 400 \sim 1000$ （重量比）である請求の範囲第9項に記載のセファロスポリン結晶の製造法。

【発明の詳細な説明】

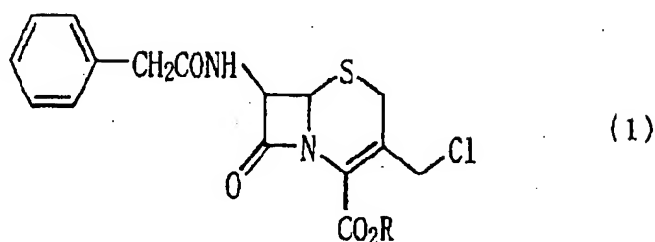
セファロスポリン結晶及びその製造法

技術分野

本発明は、セファロスポリン結晶及びその製造法に関する。

背景技術

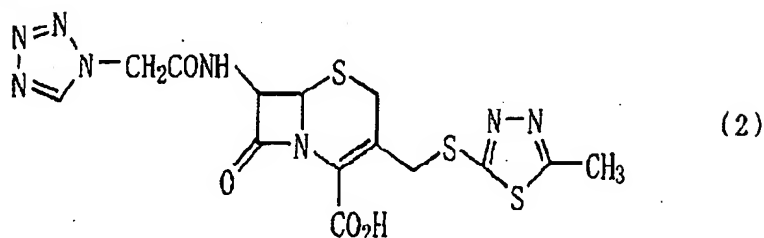
一般式



〔式中、Rはp-メトキシベンジル基又はジフェニルメチル基を示す。〕

で表されるセファロスポリンは、セファゾリン等の各種抗生物質を合成するための重要な中間体として公知の化合物である。

セファゾリンは、式



で表され、今日幅広く利用されている抗生物質である（最新抗生物質要覧、酒井克治著、第59頁参照）。

従来、上記一般式（1）で表されるセファロスポリンは、例えば特公平1-41153号公報に記載の方法で製造されている。この方法では、シリカゲルカラムにより精製を行っているが、目的とするセファロスポリン化合物は油状物の形態で得られるに過ぎない。

上記一般式（1）で表されるセファロスポリンは、分子内に反応活性な塩素原子を有しているため、油状物の状態では不安定で、例えば室温で保管すると塩酸を放出して自己分解を促進し、品質の低下を引き起こす。このため、穏和な条件で比較的長期間安定に扱える形状が望まれていた。

発明の開示

本発明の1つの目的は、長期間、経済的な保存条件下で高度に安定化されたセファロスポリンを提供することにある。

本発明の他の1つの目的は、穏和な条件で長期間安定に扱える結晶形態のセファロスポリンを提供することにある。

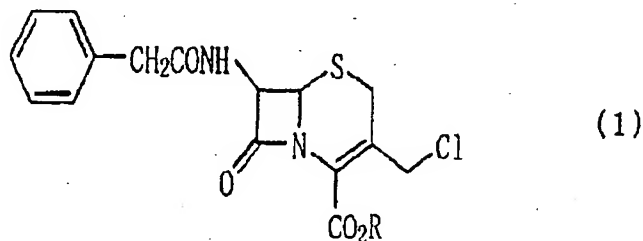
本発明の他の1つの目的は、斯かるセファロスポリン結晶の製造方法を提供することにある。

本発明のその他の特徴は、以下の記載により明らかになるであろう。

本発明は、上記目的を達成するために、種々の研究を重ねた結果、油状物形態のセファロスポリンをアルコールを含む溶媒中で晶析させることにより、安定な結晶形態のセファロスポリンが得られることを見出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

本発明によれば、上記一般式(1)で表されるセファロスポリン結晶が提供される。

また、本発明によれば、一般式

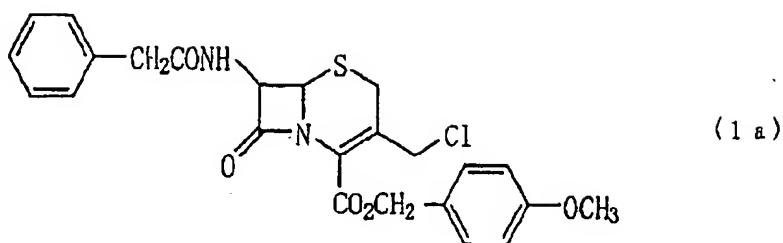


〔式中、Rは前記に同じ。〕

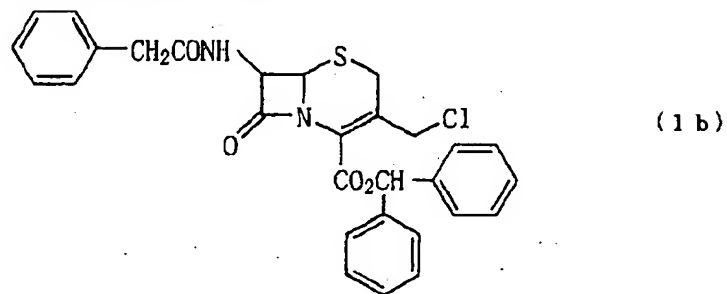
で表されるセファロスポリンの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させることを特徴とするセファロスポリン結晶の製造法が提供される。

本発明のセファロスポリン結晶は、室温で長期に亘って保管しても塩酸を放出して自己分解を促進することはない、品質の低下を引き起こす虞はない。従って、本発明のセファロスポリン結晶は、長期間、経済的な保存条件下で高度に安定化されたものであり、穏和な条件で長期間安定に扱える化合物になり得る。

本発明のセファロスポリン結晶は、具体的には一般式(1a)



で表されるセファロスポリン結晶及び一般式 (1 b)



で表されるセファロスポリン結晶である。

一般式 (1 a) のセファロスポリン結晶は、モノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線を得られる下記表 1 に示す X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる白色結晶である。

d	I / I ₀
12.94 ~ 12.96	0.55 ~ 0.67
11.67 ~ 11.69	0.46 ~ 0.56
9.90 ~ 9.92	0.09 ~ 0.11
6.46 ~ 6.48	0.57 ~ 0.69
6.32 ~ 6.34	0.22 ~ 0.26
5.80 ~ 5.82	0.56 ~ 0.68
4.95 ~ 4.97	0.42 ~ 0.52
4.72 ~ 4.74	0.63 ~ 0.77
4.65 ~ 4.67	0.65 ~ 0.79
4.50 ~ 4.52	0.60 ~ 0.74
4.43 ~ 4.45	0.28 ~ 0.34
4.28 ~ 4.30	0.50 ~ 0.62
4.16 ~ 4.18	1.00

4.04~4.06	0.23~0.28
3.97~3.99	0.15~0.19
3.85~3.87	0.67~0.81
3.77~3.79	0.42~0.52
3.69~3.71	0.13~0.15
3.55~3.57	0.06~0.08
3.53~3.54	0.05~0.07
3.44~3.46	0.49~0.59
3.36~3.38	0.18~0.22
3.28~3.30	0.13~0.15
3.21~3.23	0.18~0.22

3.19~3.21	0.14~0.17
3.15~3.17	0.18~0.22
3.08~3.10	0.16~0.20
2.89~2.91	0.20~0.24
2.84~2.86	0.09~0.11
2.67~2.69	0.13~0.15
2.59~2.61	0.14~0.18
2.57~2.59	0.10~0.12
2.49~2.51	0.09~0.11
2.48~2.50	0.12~0.14

(dは格子面間隔、I/I₀は相対強度を示す。)

一般式(1b)のセファロスポリン結晶は、モノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda=1.5418$ オングストロームの銅放射線で得られる下記表2に示すX線粉末回折パターンによって特徴付けられる白色結晶である。

d	I/I ₀
14.86~14.88	1.00
13.45~13.47	0.49~0.59

8. 67~8. 69	0. 09~0. 11
8. 44~8. 46	0. 09~0. 11
8. 01~8. 03	0. 10~0. 12
7. 75~7. 77	0. 28~0. 34
7. 07~7. 09	0. 32~0. 39
6. 75~6. 77	0. 23~0. 28
5. 88~5. 90	0. 11~0. 13
5. 59~5. 61	0. 84~0. 99
5. 44~5. 46	0. 30~0. 36
5. 30~5. 32	0. 48~0. 58
5. 03~5. 05	0. 59~0. 72
4. 96~4. 98	0. 18~0. 22
4. 86~4. 88	0. 50~0. 62
4. 74~4. 76	0. 62~0. 76
4. 63~4. 65	0. 32~0. 39
4. 58~4. 60	0. 40~0. 48
4. 47~4. 49	0. 39~0. 47
4. 42~4. 44	0. 54~0. 66
4. 34~4. 36	0. 27~0. 33
4. 20~4. 22	0. 70~0. 86
4. 15~4. 17	0. 35~0. 43
4. 09~4. 11	0. 48~0. 58
3. 93~3. 95	0. 86~0. 99
3. 74~3. 76	0. 34~0. 42
3. 69~3. 71	0. 54~0. 66
3. 65~3. 67	0. 20~0. 24
3. 62~3. 64	0. 14~0. 18

3. 73 ~ 3. 75	0. 20 ~ 0. 24
3. 52 ~ 3. 54	0. 35 ~ 0. 43
3. 45 ~ 3. 47	0. 44 ~ 0. 54
3. 38 ~ 3. 40	0. 23 ~ 0. 28
3. 31 ~ 3. 33	0. 19 ~ 0. 23
3. 24 ~ 3. 26	0. 14 ~ 0. 17
3. 22 ~ 3. 24	0. 27 ~ 0. 33
3. 20 ~ 3. 22	0. 36 ~ 0. 44
3. 11 ~ 3. 13	0. 14 ~ 0. 17
3. 05 ~ 3. 07	0. 22 ~ 0. 26
2. 92 ~ 2. 94	0. 10 ~ 0. 12
2. 89 ~ 2. 91	0. 12 ~ 0. 14
2. 79 ~ 2. 81	0. 22 ~ 0. 26
2. 68 ~ 2. 70	0. 19 ~ 0. 23

(dは格子面間隔、 I/I_0 は相対強度を示す。)

本発明によれば、本発明セファロスポリン結晶は、一般式(1)で表されるセファロスポリンの油状物をアルコールを含む溶媒中で晶析させることにより得られる。より具体的には、セファロスポリンの油状物を溶剤に溶解し、次いでこの溶液をアルコール中へ添加して、セフ

アロスポリン結晶を析出させればよい。

一般式(1)で表されるセファロスポリンの油状物の溶剤としては、該油状物を溶解し且つアルコールと相溶性のある溶剤である限り従来公知のものを広く使用でき、例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶剤、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶剤等を挙げることができる。これら溶剤に溶解させるべき上記セファロスポリンの油状物の量は、特に限定されるものではない。

アルコールとしては、種々のアルコールを使用することができるが、これらの中でも脂肪族飽和低级アルコールが好ましく、メタノール、エタノール、イソプ

ロパノール等が特に好ましい。

本発明では、アルコールには水が含まれていてもよい。水の含有量は、水及びアルコールの総量中に、通常50%以下、好ましくは30%以下がよい。

セファロスポリンの油状物を溶剤に溶解した溶液をアルコール中へ添加する際の両者の割合は、セファロスポリンの結晶が析出する限り特に限定されるものではないが、通常上記溶剤100重量部に対してアルコールを100～10000重量部、好ましくは200～3000重量部、特に好ましくは400～1000重量

部とするのがよい。

上記の溶液をアルコール中へ添加するに当たっては、アルコールを予め冷却しておくのがよい。冷却されたアルコールの温度は、通常-20～15℃程度、好ましくは0～5℃程度とするのがよい。冷却されていないアルコール中へ上記溶液を添加した場合には、一般式(1)で表されるセファロスポリンの3'位の塩素原子がアルコールと反応してアルコキシ基に置き換わった高極性成分や一般式(1)で表されるセファロスポリンのラクタム環が開環された様々な分解物が生成し、その結果一般式(1)で表されるセファロスポリンの結晶を高収率で得られ難くなる。一方、冷却されたアルコール中へ上記溶液を添加した場合には、一般式(1)で表されるセファロスポリンの3'位の塩素原子がアルコールと反応してアルコキシ基に置き換わった高極性成分や一般式(1)で表されるセファロスポリンのラクタム環が開環された様々な分解物の生成が大幅に抑制され、その結果一般式(1)で表されるセファロスポリンの結晶が高収率で得られるという格別顕著な効果が奏される。このことは、例えば後記比較試験例1及び比較試験例2から明らかである。

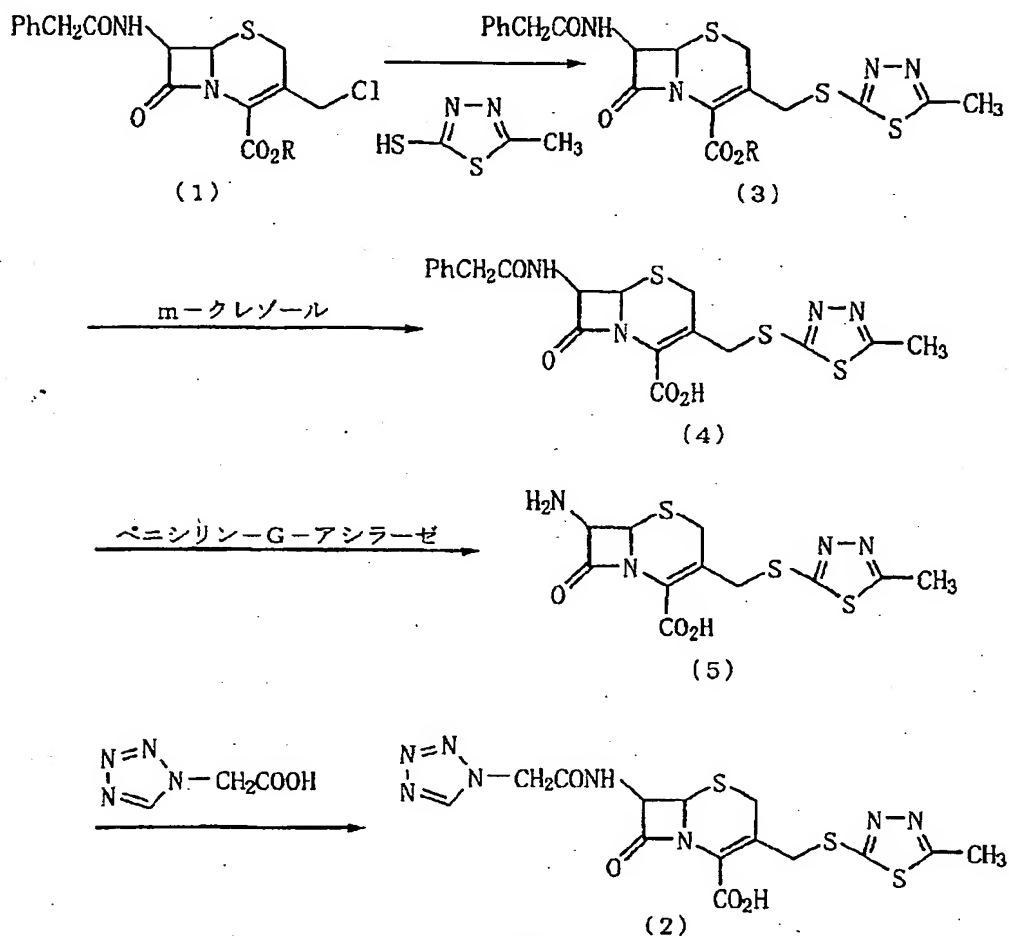
斯くして得られる本発明のセファロスポリン結晶は、

従来公知の慣用手段に従い、単離、精製され得る。例えば濾過によりセファロスポリン結晶を単離し、乾燥させればよい。濾過及び乾燥手段は特に制限されるものではなく、従来公知の手段を広く適用できる。濾過手段としては、例えば自然

濾過、加圧濾過、遠心分離等を挙げることができる。また、乾燥手段としては、通風乾燥、棚段乾燥、減圧乾燥等を挙げることができる。乾燥温度は通常15～60℃であるが、約25～45℃の温度で減圧乾燥するのが特に好ましい。

本発明のセファロsporin結晶は、例えば下記反応式-1に示す方法に従い、抗生物質として有用なセファゾリンに誘導され得る。

反応式-1



発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較試験例及び参考例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

実施例 1

1 リットルのナス型フラスコにメタノール600ml

を入れ、予め3℃に冷却した。これとは別に7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル油状物120gのジメチルホルムアミド120mlの溶液を調製した。十分に冷却したメタノール中に上記ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、30分攪拌すると7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルが結晶体として析出した。このものを減圧濾過、メタノール洗浄を行った後、減圧下にて乾燥を行うと、7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル（化合物（1a））の結晶が102g得られた。

得られた結晶のNMRスペクトル及びモノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線で得られるX線粉末回折パターンは、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm;

- 3.41 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H),
- 3.60 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H),
- 3.60 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H),
- 3.67 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H),
- 3.80 (s, 3H),
- 4.39 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H),
- 4.50 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H),
- 4.92 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H),
- 5.20 (s, 2H),
- 5.82 (dd, $J = 5\text{ Hz}$, $J = 9\text{ Hz}$, 1H),
- 6.08 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H),
- 6.86-7.40 (m, 9H)

X線粉末回折パターン:

d	I/I ₀
12.95	0.61

11. 68	0. 51
9. 91	0. 10
6. 47	0. 63
6. 33	0. 24
5. 81	0. 62
4. 96	0. 47
4. 73	0. 70
4. 66	0. 72
4. 51	0. 67
4. 44	0. 31
4. 29	0. 56
4. 17	1. 00
4. 05	0. 25
3. 98	0. 17
3. 86	0. 74
3. 78	0. 47
3. 70	0. 14
3. 56	0. 07
3. 54	0. 06
3. 45	0. 54
3. 37	0. 20
3. 29	0. 14
3. 22	0. 20
3. 20	0. 15
3. 16	0. 20
3. 09	0. 18
2. 90	0. 22
2. 85	0. 10

2. 6 8	0. 1 4
2. 6 0	0. 1 6
2. 5 8	0. 1 1
2. 5 0	0. 1 0
2. 4 9	0. 1 3

(dは格子面間隔、 I/I_0 は相対強度を示す。)

実施例 2

1リットルのナス型フラスコにメタノール600ml及び水90mlを入れ、予め3℃に冷却した。これとは別に7-フェニルアセトアミド-3-クロメチルーセフェム-4-カルボン酸 ジフェニルメチルエステル油状物120gのジメチルホルムアミド120mlの溶液を調製した。十分に冷却したメタノール-水混合物中に上記ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、30分攪拌すると7-フェニルアセトアミド-3-クロメチルーセフェム-4-カルボン酸 ジフェニルメチルエステルが結晶体として析出した。このものを減圧濾過、メタノール洗浄を行った後、減圧下にて乾燥を行うと、7-フェニルアセトアミド-3-クロメチルーセフェム-4-カルボン酸 ジフェニルメチルエステルの結晶が96g得られた。

得られた結晶のNMRスペクトル及びモノクロメーターシルクフィルターを通した $\lambda = 1.5418$ オングストロームの銅放射線で見られるX線粉末回折パターンは、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm;

3. 40 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H),

3. 55 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H),

3. 59 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H),

3. 66 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H),

4. 36 (s, 12H),

4. 95 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H),

5. 85 (dd, $J=5\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$, 1H),

6. 34 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H),

6. 95 (s, 1H),

7. 23-7. 44 (m, 15H)

X線粉末回折パターン;

d	I/I ₀
14. 87	0. 00
13. 46	0. 54
8. 68	0. 10
8. 45	0. 10
8. 02	0. 11
7. 76	0. 31
7. 08	0. 35
6. 76	0. 25
5. 89	0. 12
5. 60	0. 93
5. 45	0. 33
5. 31	0. 53
5. 04	0. 65
4. 97	0. 20
4. 87	0. 56
4. 75	0. 69
4. 64	0. 35
4. 59	0. 44
4. 48	0. 43
4. 43	0. 60
4. 35	0. 30
4. 21	0. 78

4. 1 6	0. 3 9
4. 1 0	0. 5 3
3. 9 4	0. 9 6
3. 7 5	0. 3 8
3. 7 0	0. 6 0
3. 6 6	0. 2 2
3. 6 3	0. 1 6
3. 7 4	0. 2 2
3. 5 3	0. 3 9
3. 4 6	0. 4 9
3. 3 9	0. 2 5
3. 3 2	0. 2 1
3. 2 5	0. 1 5
3. 2 3	0. 3 0
3. 2 1	0. 4 0
3. 1 2	0. 1 5
3. 0 6	0. 2 4
2. 9 3	0. 1 1
2. 9 0	0. 1 3
2. 8 0	0. 2 4
2. 6 9	0. 2 1

(dは格子面間隔、I/I₀は相対強度を示す。)

次に、化合物(1a)の晶析条件下での安定性を調べた。結果を比較試験例1及び比較試験例2として以下に示す。

比較試験例1

7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸
p-メトキシベンジルエステル油状物200mgをジメチルホルムアミド0.2
mlに溶解し、次いで3℃に冷却したメタノール1ml中に注ぎ、結晶を析出さ

せた。このものを3～5℃の温度で20時間攪拌した。次いでこれに酢酸エチル
ー水を加えて溶解した後、抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウム上

で乾燥させた。この溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム
クロマト（ワコーゲルC-200、ベンゼン／酢酸エチル＝4／1）により精製
を行うと、7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カル
ボン酸 p-メトキシベンジルエステルの油状物が197mg得られた（収率9
9％）。

比較試験例2

7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸
p-メトキシベンジルエステル油状物200mgをジメチルホルムアミド0.2
mlに溶解し、次いでメタノール1ml中に注ぎ、結晶を析出させた。このもの
を30～35℃の温度で20時間攪拌した。次いでこれに酢酸エチルー水を加え
て溶解した後、抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。この溶液
を濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られる生成物につき薄層クロマトグラフによる
分析及びNMRスペクトル分析を行うと、目的とする7-フェニルアセトアミド
-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステ
ル以外に、種々の化合物の生成が確認された。

例えば薄層クロマトグラフによる分析（分析条件：Merk Pre-Coated TLC Plat
es SILICA GEL60F254（メルク社

製）、ベンゼン／酢酸エチル＝4／1）では、7-フェニルアセトアミド-3-
クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル（化
合物（1a））（ $R_f = 0.46$ ）、7-フェニルアセトアミド-3-メトキシ
メチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル（化合物A
）（ $R_f = 0.33$ ）及び化合物（1a）の分解物（ $R_f = 0$ 原点部分）に発
色を持ち、上記化合物（1a）、化合物A及び化合物（1a）の分解物の3つの
存在が確認された。

そこで上記濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマト（ワコーゲルC

-200、ベンゼン/酢酸エチル=4/1)により精製を行うと、化合物(1a)の結晶が141mg得られる(収率71%)と共に、高極性成分である化合物Aが17mg(収率9%)得られた。

更に化合物(1a)の分解物の生成も確認された。この分解物につきNMRスペクトル分析を行った結果、ラクタム環に相当するピークが消失していることから、この分解物は化合物(1a)のラクタム環が開環された様々な化合物の混合物であることが確認された。

更に、本発明のセファロスポリン結晶(7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル結晶)からセフ

ァゾリンを合成する例を参考例として掲げる。

参考例1

7-フェニルアセトアミド-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル[化合物(3)]の調製

200mlの4つ口フラスコに7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル結晶[化合物(1a)]10g及びアセトン100mlを入れ、攪拌しながら35℃まで加温した。

この時、上記結晶の多くは溶解せずにスラリー状になった。5-メチル-2-メルカプト-1,3,4-チアジアゾール3.3gを1N-水酸化ナトリウム水溶液22.6mlに溶解させた溶液を予め調製しておき、20~30分かけて滴下した。滴下終了時に反応液は、均一溶液になるが、数分後にまた結晶が析出した。滴下終了10分後に0.5N-塩酸4.2mlを反応液に加え、10分間攪拌した。この反応混合液に水89mlを滴下しながら5℃以下に冷却し、1時間攪拌熟成した。熟成後に、7-フェニルアセトアミド-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸

p-メトキシベンジルエステル[化合物(3)]の結晶を吸引濾過し、得られた

結晶を冷アセトン10mlで洗浄した。該結晶を減圧下乾燥すると、標記化合物11.4g(収率95%)が得られた。

参考例2

7-アミノ-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸〔化合物(5)〕の調製

200mlの4つ口フラスコにm-クレゾール60ml及び濃硫酸0.24mlを入れ、35℃に加温後に化合物(3)の結晶10gを入れて反応させた。反応温度を30~40℃に保ち、反応をモニターしながら行った(反応時間は、約2~3時間)。反応終了後、酢酸ブチル200mlを反応液に加え、5℃以下に冷却した。冷却後の反応混合液に4%重曹水65mlを加え、7-フェニルアセトアミド-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸〔化合物(4)〕を水層へ抽出した。同様に水10mlを酢酸ブチル/m-クレゾール液に加えて、再度化合物(4)を水層へ抽出した。2つの化合物(4)抽出水溶液を併せて、その混合液に酢酸ブチル300mlを加え、化合物(4)抽出水溶液を洗浄分液

した。化合物(4)抽出混合液を吸着樹脂カラム(アンバーライトAXT-33樹脂25ml)で通液処理した。通液後、吸着樹脂カラムを水75mlで洗浄した。化合物(4)の処理溶液とカラム洗浄水液を併せた溶液を酵素(ペーリンガーマンハイム社製PGA-450)4gの入っている酵素反応器に入れ、反応温度を28℃、pHを7.7~8.1に保持し反応を行った。pHコントロールは、1N-アンモニア水で行った。アンモニアの消費が無くなったところで反応終点を確認し、酵素を濾別、洗浄した。得られた7-アミノ-3-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸〔化合物(5)〕溶液を5℃以下に冷却し、3N-塩酸でpHを3.8に調整した。pH調整後、5℃以下で1時間熟成し、化合物(5)の結晶を濾過した。化合物(5)の結晶を20mlの冷水で洗浄し続いてアセトン20mlで洗浄した。該結晶を減圧下乾燥すると、標記化合物5.2gが得られた。(化合物(3)からの収率88%)

参考例 3

セファゾリンの合成

(1) 混合酸無水物の調製

100 ml の 4 つ口フラスコに 1 H-テトラゾール-

1-酢酸 3.72 g 及び塩化メチレン 40 ml を入れた。この塩化メチレン溶液にトリエチルアミン 2.94 g を入れ、 -10°C に冷却した。 -10°C 以下でピバリン酸クロライド 3.32 g を加えた。反応液の温度を 0°C に調整し、その温度で 1 時間熟成した。

(2) 化合物 (5) の塩化メチレン溶液の調製

100 ml の 4 つ口フラスコにジイソプロピルアミン 4.3 g 及び塩化メチレン 30 ml を入れた。この塩化メチレン溶液に化合物 (5) 2.94 g を入れ、溶解後 -20°C 以下に冷却した。

(3) セファゾリン化反応

予め調製した混合酸無水物調製溶液に、化合物 (5) の塩化メチレン溶液を 20~30 分で、 -20°C 以下で滴下した。滴下後は、冷却を止めて室温で 30 分攪拌した。反応終点確認後に水 60 ml を加え、セファゾリンを水抽出した。同様に塩化メチレン層に水 40 ml を加え、再度セファゾリンを水抽出した。2 つのセファゾリン抽出液を併せて水溶液の pH を 4.5 に調整した。その溶液に塩化メチレン 30 ml を加え、セファゾリン抽出水溶液を洗浄分液した。このセファゾリン水溶液に活性炭 1.5 g を入れ、15 分間攪拌し、活性炭を濾別した。濾液に 3 N-塩酸溶液を加え、pH を 2 に調整し結

晶を析出させ、 5°C 以下で 1 時間熟成した。熟成後セファゾリン結晶を濾過し、結晶を 20 ml の冷水で洗浄した。セファゾリン結晶を減圧下乾燥するとセファゾリン結晶が 5.92 g (収率 90%) 得られた。

【国際調査報告】

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 98/03664	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D501/12, 501/24 // A61K31/545			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D501/00-62, A61K31/00-80			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-222056, A (BIOCHIMICA OPOS SPA) 31. 8月. 1993 (31. 08. 93) &EP, 547646, A2 &CA, 2082472, A &US, 5589593, A &US, 5693790, A		1-14
A	JP, 63-166839, A (Bonfanti, Giovanni) 11. 7月. 1988 (11. 07. 88) &EP, 273156, A &US, 4912211, A		1-14
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 02. 12. 98		国際調査報告の発送日 15.12.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内田 淳子 4C 9737 電話番号 03-3581-1101 内線 6436	